

ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ

Που πως και μέχρι πότε ;

Αλέξανδρος Δ. Τζεφεράκος
« Μονάδα Αναπαραγωγικής Ιατρικής »
Μαιευτήριο « ΛΗΤΩ »

Ιστορικά στοιχεία

- Η τεχνητή σπερματέγχυση είναι παλιά μέθοδος και αναφέρεται σε αραβικά κείμενα του 13ου αιώνα.
- Βιβλιογραφικά αναφέρεται ότι η πρώτη σπερματέγχυση έγινε από τον Τον Χάντερ το 1799, ενώ δεύτερος εφάρμοσε την μέθοδο ο Γάλλος Τζιραντ το 1883. Απο το 1980 ο Αμερικανός Ντίκινσον αρχίζει με μεγάλη μυστικότητα την εφαρμογή της ετερόλογης σπερματέγχυσης, δηλαδή τη χρησιμοποίηση σπέρματος απο ξένο στο ζεύγος, δοτή .

Αντικείμενο της παρουσίασης

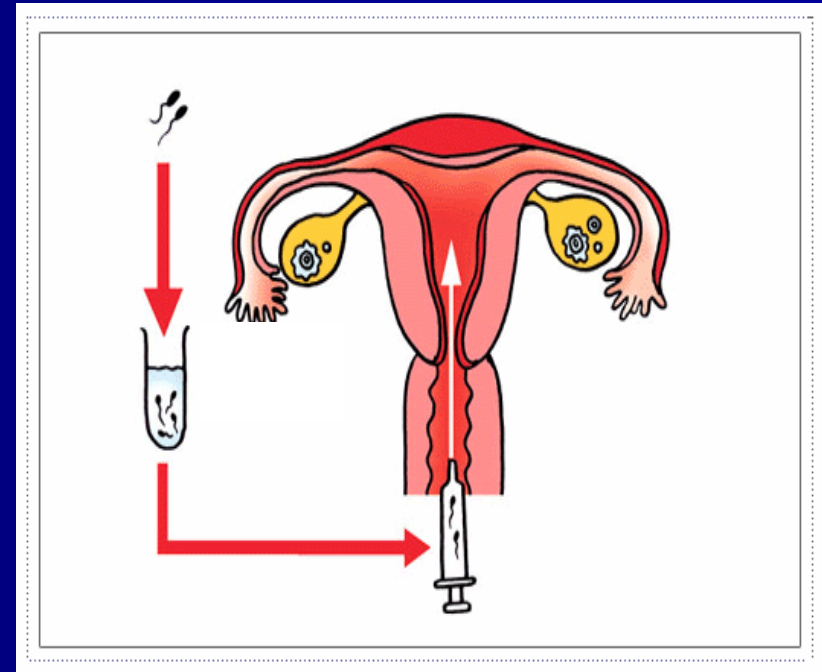
- Να εξετασθούν οι σύγχρονες ενδείξεις , οι κλινικές και εργαστηριακές μεθοδολογίες που χρησιμοποιούνται στην σπερματέγχυση (*IUI*) και η επίπτωση του γυναικείου και του ανδρικού παράγοντα στην επιτυχία.
- Έμφαση επικεντρώνεται στα ακόλουθα :
 - Αξία της *IUI* έναντι των προγραμματισμένων επαφών.
 - Εφαρμογή της *IUI* με ή χωρίς *COH*.
 - Προσδιορισμός του χρόνου και συχνότητα στην *IUI*.
 - Παράγοντες που επηρεάζουν την επιτυχία .

Τεχνικές σπερματέγχυσης (Α.Ι.Η)

- Ενδοκολπική σπερματέγχυση (IVI)
- Ενδοτραχηλική σπερματέγχυση (ICI)
- **Ενδομητρική σπερματέγχυση (IUI)**
- Έγχυση στην λύκηθο (λαπαροσκοπικά) (FSP)
- Ενδοσαλπγγική σπερματέγχυση (SIFI)
- Άμεση ενδοπεριτοναϊκή σπερματέγχυση (DIPI)
- Ενδοωοθυλακική έγχυση σπέρματος (IFI)

Ενδομητρική σπερματέγχυση

- *Στηρίζεται στην λογική ότι η αύξηση της πυκνότητας σπερματοζωαρίων και ωαρίων στο χώρο που γίνεται η γονιμοποίηση, θα αυξήσει την πιθανότητα για επίτευξη κύησης.*



Ενδείξεις για ΙΥΙ

- Αδυναμία κολπικής εκσπερμάτωσης
 - ψυχογενής η οργανική δυσλειτουργία
 - σοβαρός υποσπαδίας , ανάστροφη εκσπερμάτωση
 - κρυοσυντηρημένο σπέρμα σε περιπτώσεις θεραπείας καρκίνου.
- Διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας
- Ενδομητρίωση
- Προβλήματα σπέρματος
 - *ολιγοσπερμία*
 - *ασθενοσπερμία*
 - *τερατοσπερμία*
- Ανεξήγητη υπογονιμότητα
- Τραχηλικός παράγοντας
- Όταν το ζευγάρι είναι απομακρυσμένο για μεγάλο χρονικό διάστημα
- HIV αρνητική γυναίκα με ειδικά επεξεργασμένο σπέρμα από HIV θετικό άνδρα.

Τα βήματα της διαδικασίας

- Επιλογή ασθενών
- Φυσικός κύκλος ή
- Ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση.
- Προσεκτική παρακολούθηση της αγωγής , υπερηχογραφικός έλεγχος της εξέλιξης των ωοθυλακίων και του ενδομητρίου , εξατομίκευση της φαρμακευτικής δόσολογίας , ορμονικοί έλεγχοι και αποφυγή υπερδιέγερσης των ωοθηκών.
- Φαρμακευτικός συντονισμός ωορρηξίας.
- Ειδική επεξεργασία – εμπλουτισμός σπέρματος
- Σπερματέγχυση
- Υποστήριξη ωχρινικής φάσεως.

Επιλογή ασθενών

- Να έχουν τεκμηριωμένη ένδειξη για IUI
- Το σπέρμα να είναι φυσιολογικό ή να παρουσιάζει μέτριες διαταραχές των παραμέτρων του (*Έλεγχος τεκμηριωμένος στο τελευταίο τρίμηνο από τον σχεδιασμό για IUI*)
- Τεκμηριωμένα φυσιολογική ενδομητρική κοιλότητα και διαβατότητα σαλπίγγων (τουλάχιστον μίας) που να αποδεικνύεται με πρόσφατη υστεροσαλπιγγογραφία ή ενδοσκοπικά (λαπαροσκόπηση και υστεροσκόπηση)
- Ηλικία της γυναίκας < 43 ετών (!)
(FSH 3ης μέρας < 10-15 mIU/ml, αν η ηλικία > 37 ετών)

Πρωτόκολλο για IVI σε φυσικό κύκλο

- 2^η με 5^η μέρα κύκλου υπερηχογραφική αξιολόγηση ενδομητρίου - ωοθηκών
- 17 με 18 μέρες πριν την αναμενόμενη περίοδο υπερηχογραφική αξιολόγηση ωοθυλακίων - ενδομητρίου.
- Όταν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο ξεπεράσει τα 17 χιλιοστά και το ενδομήτριο έχει τριπλή γράμμωση με πάχος > 8 mm ή προσδιορίζουμε με συχνές εξετάσεις(ανά 5 ώρες) ούρων την άνοδο της LH ή την προκαλούμε φαρμακευτικά
- Η σπερματέγχυση προγραμματίζεται σε **36-40 ώρες από το LH surge**, τότε ελέγχεται υπερηχογραφικά αν έγινε ωορρηξία και αν δεν έγινε κάνουμε υπερηχογράφημα ξανά στο επόμενο 24ωρο και αν δεν έγινε ούτε τότε ωορρηξία κάνουμε δεύτερη σπερματέγχυση.

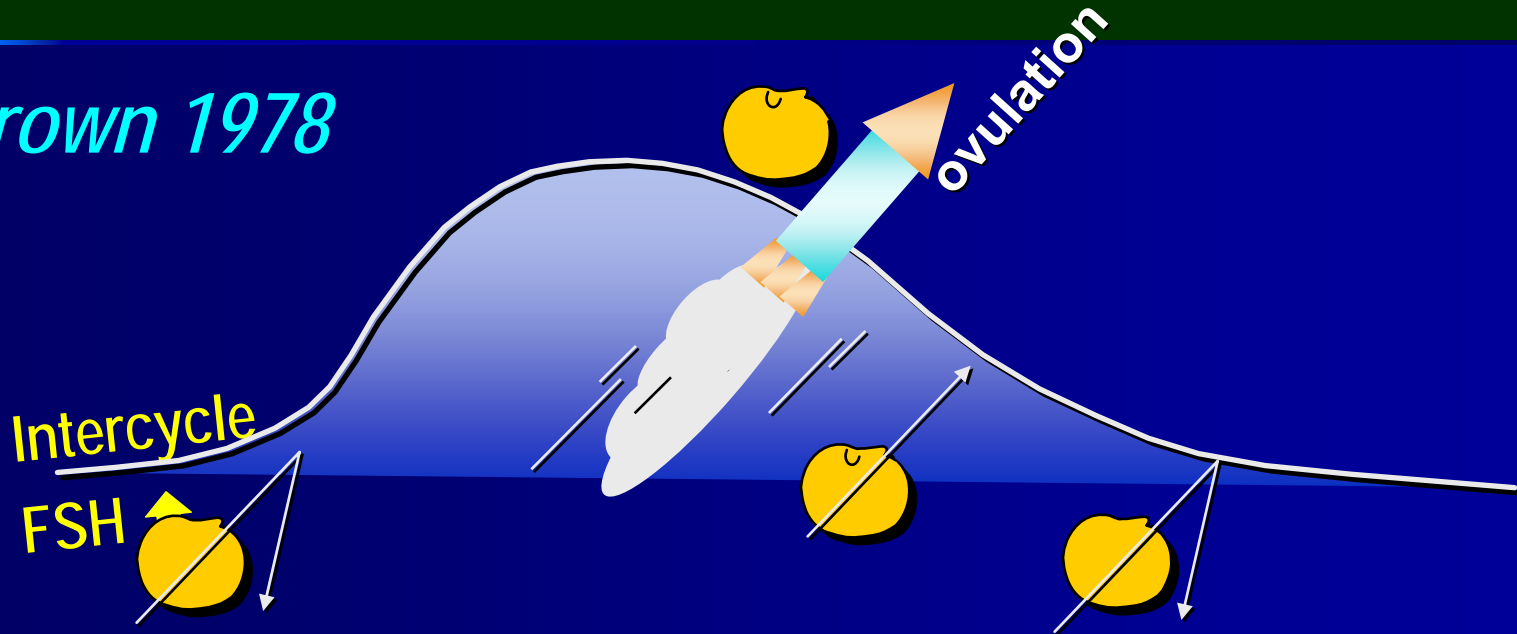
Ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση για ΙUI

Εξήγηση της επιλογής

- ↑ αριθμός διαθέσιμων ωαρίων
(↑ πιθανότητα γονιμοποίησης)
- ↑ παραγωγή στεροειδών
(↑ πιθανότητα εμφύτευσης)
- Μπορεί να διορθώσει λανθάνουσες διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας, όπως LUF (luteinized unruptured follicle syndrome), που δεν εντοπίστηκαν στην κλασσική διαγνωστική διερεύνηση.
- Μπορούμε να πετύχουμε καλύτερο συγχρονισμό της ωοθυλακιορρηξίας για την σπερματέγχυση.

Συγχρονισμός των λειτουργιών στον εμμηνορροϊκό κύκλο

Brown 1978



- Έμμηνος ροή = δείκτης έναρξης μητρικού / ενδομητρικού κύκλου .
- Ενδοκυκλική \uparrow FSH = δείκτης για λειτουργική έναρξη ωοθηκικού κύκλου .
- Μόνο τα ωοθυλάκια που συγχρονίζονται και συμπίπτουν με τις ενδοκυκλικές αιχμές της FSH μπαίνουν στο τελικό στάδιο της ωοθυλακικής ωρίμανσης .

Συγχρονισμός των λειτουργιών στον εμμηνορροϊκό κύκλο

**Ρυθμίζοντας τον χρόνο που θα γίνει η
ενδοκυκλική αιχμή της FSH:**

- **Χορήγηση E2 (2 mg estradiol valerate, PO BID) αρχίζοντας 3 μέρες πριν την έναρξη περιόδου στον προηγούμενο κύκλο.**
- **Χορήγηση αντισυλληπτικών χαπιών σταθεράς δόσεως για 7 έως 21 μέρες ή και περισσότερο στον κύκλο πριν την προσπάθεια για σπερματέγχυση .**

Πρωτόκολλα διέγερσης ωοθηκών

- Clomiphene citrate ή Letrozole
- u-hMG ή highly purified u-hMG
- Purified u-FSH ή highly purified u-FSH
- Recombinant (r-FSH)
- **Συνδυασμοί**

-
- *GnRH agonists μαζί με hMG ή και FSH (πρωτόκολλα long, short ή ultra short)*
 - *GnRH antagonists μαζί με hMG ή και FSH (fixed ή variable πρωτόκολλα)*

Ποια φαρμακευτική αγωγή για διεγέρση των ωοθηκών θα επιλέξουμε στην ΙUI ;

Κόστος , διαθεσιμότητα , αποδοχή ασθενούς.

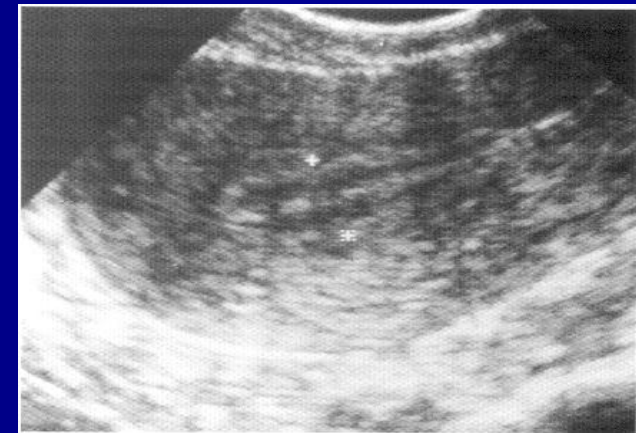
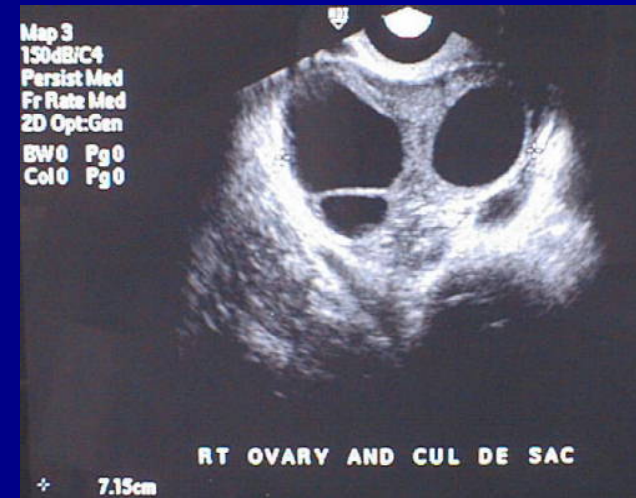
- Κιτρική κλομιφαίνη ή Λετροζολη είναι η θεραπεία εκλογής για νέες γυναίκες με καλή πρόγνωση ,ενώ στις άλλες περιπτώσεις προτιμότερη επιλογή είναι η ενέσιμη αγωγή με hMG ή FSH .
- rFSH Vs Urinary preparations : Δεν έχουν διαφορά στο ποσοστό κλινικών κυήσεων.
- Δεν φαίνεται να αυξάνει τα ποσοστά η εφαρμογή πρωτοκόλλων με συνδυασμό GnRH-a.

Προς το παρόν κανείς επιλέγει την αγωγή που έχει την χαμηλότερη οικονομική επιβάρυνση.

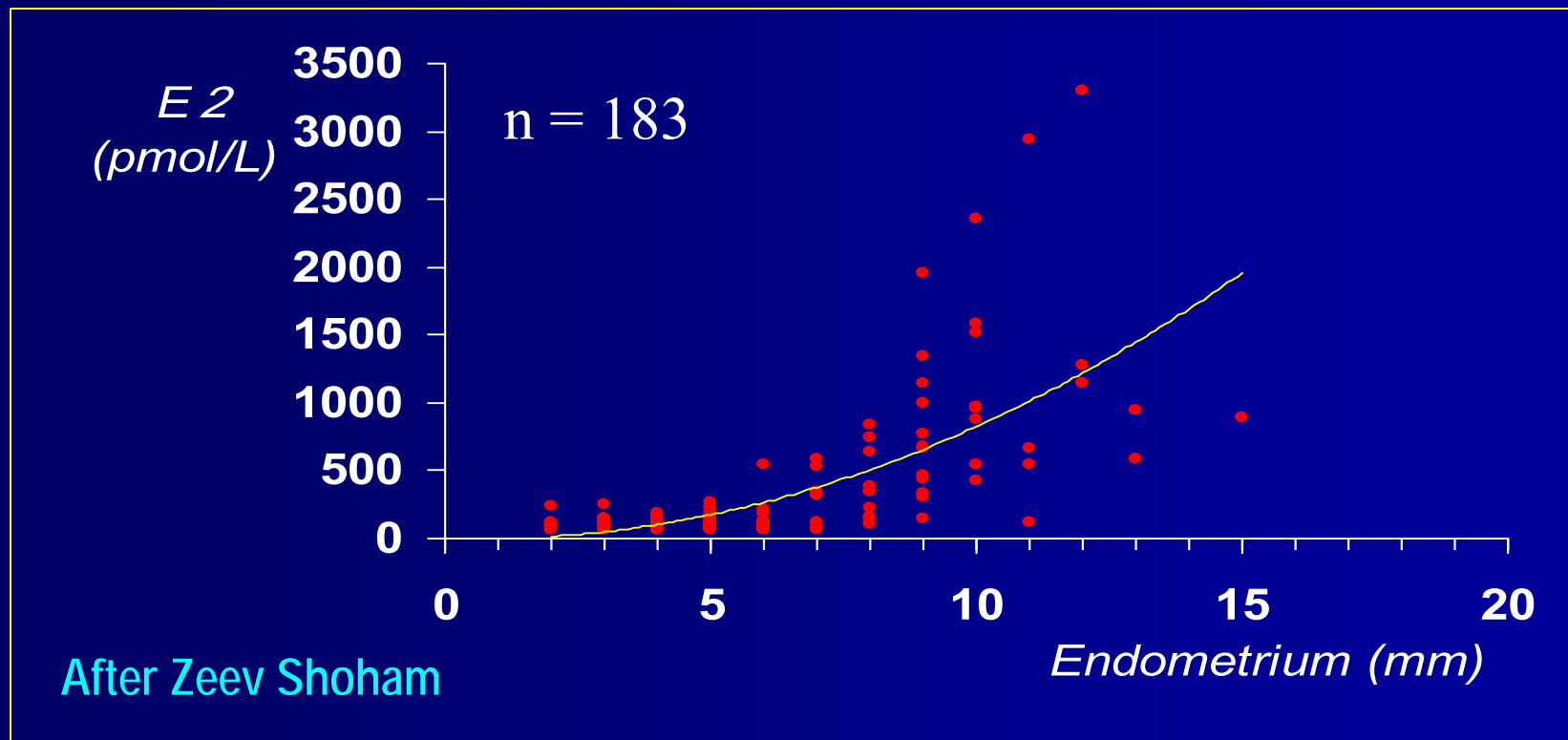
Παρακολούθηση ωοθηκικής διέγερσης



- ▶ **Ενδοκολπικό υπερηχογράφημα :**
 - . Αριθμός και μέγεθος ωοθυλακίων
 - . Μορφή και πάχος ενδομητρίου
- ▶ **Οιστραδιόλη στο αίμα.**



Πάχος ενδομητρίου και παρακολούθηση της διέγερσης των ωοθηκών



Correlation between E_2 and endometrial thickness

Ιδεώδης ωοθηκική ανταπόκριση για ΙUI

- 2 - 4 ωοθυλάκια μεγέθους περί τα 18 – 19 mm.
- Επίπεδα οιστραδιόλης :
150-250 pgm / ml για κάθε ωοθυλάκιο \geq 15 mm .
- Ενδομήτριο πάχους \geq 9 mm με τριπλή στρωμάτωση.
- Σπερματέγχυση (IUI) μεταξύ 12^{ης} και 17^{ης} μέρας κύκλου (εκτός των PCO).

Ακυρώνουμε την προσπάθεια όταν :

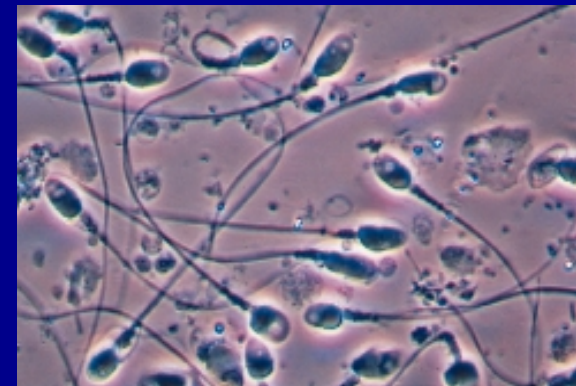
- ⑩ \geq 6 ωοθυλάκια \geq 15 mm άσχετα με τα επίπεδα E2
- ⑩ Οιστραδιόλη (E2) \geq 1500 - 2000 pg/ml.

Γιατί προτάθηκε η επεξεργασία σπέρματος

- Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων με φυσιολογική μορφολογικά και καλή προωθητική κίνηση σε μικρού όγκου καλλιεργητικό υγρό.
- Απομάκρυνση των σπερματικών προσταγλανδινών , κυτοκινών , λυμφοκινών και φλεγμονωδών παραγόντων .
- Ελάττωση του αριθμού ελευθέρων ριζών οξυγόνου.

Επεξεργασία σπέρματος

- Απλή έκπλυση σπέρματος
- Swim-up μετά από απλή ή διπλή έκπλυση.
- Διαχωρισμός σε στήλες διαβαθμισμένης πυκνότητας (διύληση σε Percoll gradients, PureSperm ή Isolate).
- Προσθέτουμε υγρά ειδικά εμπλουτισμένα στο σπέρμα μετά την έκπλυση (caffeine , pentoxifylline, 2-deoxyadenosine, kallikrien, bicarbonate, platelet activating factor) ??



Επιλογή τεχνικής για την επεξεργασία σπέρματος

- Δείγμα με αποδεκτό αριθμό κινητών σπερματοζωαρίων ($> 20.000.000 / \text{ml}$) μπορεί να υποβληθεί σε αποτελεσματική επεξεργασία με διπλή έκπλυση και swim-up.
- Πτωχής ποιότητας δείγματα πρέπει να υπόκεινται σε επεξεργασία με φυγοκέντρηση σε υγρά πολλαπλών διαβαθμισμένων πυκνοτήτων (density gradient centrifugation DGC).

Morshedi M et al, 2003

Πότε κάνουμε την σπερματέγχυση ; Μία ή δύο εγχύσεις ;

Σταθερό πρωτόκολλο:

- Μία σπερματέγχυση:
36 – 40 ώρες μετά την ένεση 10.000 IU hCG
- Δύο σπερματεγχύσεις:
12 & 48 ώρες μετά την ένεση 10.000 IU hCG

Μεταβλητό πρωτόκολλο:

- Διακολπικό υπερηχογράφημα 36 ώρες μετά τις 10.000 hCG:
 - Μεταωορρηκτική εικόνα → μία IUI
 - Όχι ωορρηξία , τότε → μία IUI άμεσα και
→ δεύτερη IUI 24 μετά ώρες

Τεχνική της έγχυσης



- Λίγα ούρα στην κύστη ,θέση λιθοτομής και κοιλιακό υπέρηχο
- Προσεκτικός ατραυματικός καθαρισμός τραχήλου με βαμβακοφόρο στυλεό και φυσιολογικό ορό \Rightarrow εισαγωγή του καθετήρα προσεκτική διέλευση από τον ενδοτράχηλο ,δεν ακουμπάμε στον πυθμένα.
- Αργή έγχυση 0.3 -0.5 ml επεξεργασμένου σπέρματος .
- Αργή απομάκρυνση του καθετήρα .

Τι συνιστούμε μετά την σπερματέγχυση (IUI)

■ **Ανάπαυση**

10 λεπτά ανάπαυση στη θέση λιθοτομής μετά την σπερματέγχυση έχει δείξει θετική επίδραση στο ποσοστό κυήσεων .

■ **Σεξουαλική επαφή συνίσταται σε 12-18 ώρες από IUI.**

■ **Υποστήριξη ωχρινικής φάσης ,**

Πιθανές επιλογές:

- hCG: 1.500 IU hCG σε 3 και σε 6 μέρες μετά την 1^η ένεση hCG
- Duphastone 10 mg PO / 8 h μετά την IUI x 14 μέρες
- Cyclogest 400 mg supp. Διακολπικά ή διορθικά ; 1 x 1 μετά την IUI x 14 μέρες.
- Utrogestan: 100 mg διακολπικά / 8 ημετά την IUI x 14 μέρες

Guidelines

Από τις Ευρωπαϊκές χώρες καθοδηγητικές υποδείξεις έχουν προσδιοριστεί σε :

- France 1996
- Netherlands 2000
- Denmark αναδιαμόρφωση 2004
- England & Wales 2004 (NICE)

Evidence based recommendations for practicing IUI

Grade A recommendations*

NICE Guidance Feb. 2004

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) guidelines on the management of infertility

- Σε ζευγάρια με **μέτριο πρόβλημα σπέρματος, ανεξήγητη υπογονιμότητα ή μικρή έως μέτρια ενδομητρίωση** θα πρέπει να γίνονται έως έξι κύκλοι σπερματεγχύσεων επειδή έτσι αυξάνεται η πιθανότητα εγκυμοσύνης.

* *Grade A : based on randomised controlled trials*

Evidence based recommendations for practicing IUI

Grade A recommendations

NICE Guidance Feb. 2004

- Όταν επιλέγετε η σπερματέγχυση για την αντιμετώπιση υπογονιμότητας από τον **ανδρικό παράγοντα**, δεν πρέπει να επιλέγεται η IUI με φαρμακευτική διέγερση των ωοθηκών διότι δεν έχει καλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα από την σπερματέγχυση σε φυσικό κύκλο και έχει αυξημένο κίνδυνο πολύδυμης εγκυμοσύνης.

Evidence based recommendations for practicing IUI

Grade A recommendations

NICE Guidance Feb. 2004

- Όταν κάνουμε σπερματέγχυση για **ανεξήγητη υπογονιμότητα**, η σπερματέγχυση σε κύκλο με φαρμακευτική διέγερση ή σε φυσικό κύκλο είναι πιο αποτελεσματική από το να μην κάνουμε καμία αντιμετώπιση.
Εντούτοις η φαρμακευτική διέγερση δεν πρέπει να προσφέρεται, παρότι έχει μεγαλύτερα ποσοστά κυήσεων από την σπερματέγχυση σε φυσικό κύκλο, διότι έχει αυξημένο κίνδυνο πολύδυμης εγκυμοσύνης.

Evidence based recommendations for practicing IUI

Grade A recommendations

NICE Guidance Feb. 2004

- Όταν η σπερματέγχυση επιλέγεται για να αντιμετωπίσουμε υπογονιμότητα με **ελαφρά ή μέτρια ενδομητρίωση**, τα ζευγάρια θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η φαρμακευτική διέγερση αυξάνει τα ποσοστά κυήσεων και ότι η σπερματέγχυση σε φυσικό κύκλο έχει χαμηλές πιθανότητες.

Evidence based recommendations for practicing IUI

Grade A recommendations

NICE Guidance Feb. 2004

- Όπου επιλέγεται η σπερματέγχυση πρέπει **να προσφέρεται μία απλή έγχυση και όχι διπλή**
- Όταν επιλέγεται η σπερματέγχυση για **ανεξήγητη υπογονιμότητα**, πρέπει να προσφέρεται η **ενδοσαλπινγική έγχυση σπέρματος SIF** (έγχυση μεγάλου όγκου, 4ml) διότι έχουμε καλύτερα ποσοστά κυήσεων σε σύγκριση με την κλασσική τεχνική σπερματέγχυσης.

Αριθμός προσπαθειών με σπερματέγχυση !

- Οι περισσότερες κυήσεις που επιτυγχάνουμε με την σπερματέγχυση συμβαίνουν στους πρώτους κύκλους .
- 88% των κυήσεων επιτυγχάνονται στους πρώτους τρεις κύκλους σπερματεγχύσεων και 95,5% μέσα στους πρώτους τέσσερις κύκλους .
(Morshedi M et al, 2003).

Η επιμονή σε σπερματεγχύσεις μετά την τέταρτη προσπάθεια δεν συνίσταται

Μέτρα για βελτίωση της πιθανότητας επιτυχίας της σπερματέγχυσης

- **Χορήγηση ασπιρίνης σε κύκλους IUI** . Hsieh YY et al, 2000 : Υψηλότερα ποσοστά κυήσεων με καλύτερη μορφολογία ενδομητρίου ,ιδίως σε ασθενείς με προβληματικό ενδομήτριο ,επιτυγχάνει η χορήγηση ασπιρίνης 80mg.
- **Τύπος καθετήρα** Smith et al, 2002 : Δεν βρέθηκε διαφορά στο ποσοστό κυήσεων με χρήση μαλακών καθετήρων soft Wallace ή pliable Tomcat
- **Τοποθέτηση κολπικά misoprostol κατά την IUI** Brown et al. 2001 : 200 - 400 µg of misoprostol τοποθετούμενα κολπικά κατά την ώρα της σπερματέγχυσης δίνουν υψηλότερα ποσοστά κυήσεων.

Μέτρα για μείωση του κινδύνου υπερδιέγερσης ΟΗSS

- **Shalev E, et al, 1995 RCT :**
Υποδόρια ένεση με 0.1 mg GnRH α (decareptyl) αντί για ένεση hCG σε κύκλους για ΙUI που έχουν υψηλό κίνδυνο για ΟΗSS.
- **De Geyter, et al 1996 RCT :**
Διακολλπική αναρρόφηση των υπεράριθμων ωοθυλακίων (πάνω από 3 > 14 mm) δεν μειώνει την πιθανότητα κύησης και μειώνει την πολύδυμη κύηση
- **Ακυρώνουμε την προσπάθεια όταν :**
≥ 6 ωοθυλάκια ≥ 15 mm άσχετα με τα επίπεδα E2
Οιστραδιόλη (E2) ≥ 1500 - 2000 pg/ml.

Ποιο είναι το ανώτερο ηλικιακό όριο για ΙΥΙ ;

- Οι περισσότερες μελέτες προτείνουν την ΙΥΙ σαν αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για γυναίκες κάτω από 40 ετών.

Success of intrauterine insemination,
in women aged 40-42 years, Hawbe, et al,
Fertility and Sterility, Vol 78, No 1, July 2002

Ο Hawbe και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν στην παραπάνω μελέτη ότι η ΙΥΙ αποτελεί μια αξιόπιστη επιλογή για γυναίκες μέχρι 43 ετών.

Που πρέπει να γίνεται η σπερματέγχυση;

- Η ΙUI μπορεί να γίνει σε ένα κλασσικό οργανωμένο γυναικολογικό ιατρείο αλλά το ζευγάρι θα πρέπει να μεταφέρει το σπέρμα από το εργαστήριο στο ιατρείο ⇒ υπάρχει πρόβλημα στον συντονισμό και στις επιδράσεις των συνθηκών μεταφοράς του σπέρματος.
- Ιδανικότερες συνθήκες είναι να γίνεται επεξεργασία και τοποθέτηση του σπέρματος σε κοντινό χώρο όπως είναι σε μια μονάδα αναπαραγωγικής ιατρικής .
- Έτσι υπάρχει δυνατότητα αναρρόφησης ωοθυλακίων σε περιπτώσεις υπερανταπόκρισης
- Υπάρχει επίσης και η ευχέρεια για IVF και κρυοσυντήρηση εμβρύων

Ποσοστά επιτυχίας σπερματέγχυσης

Η πιθανότητα φυσικής σύλληψης για κάθε κύκλο σε ένα ζευγάρι χωρίς κανένα πρόβλημα γονιμότητας είναι 15-25%.

- Τα ποσοστά επιτυχίας της σπερματέγχυσης εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες. Κατ' αρχή, η βασική αιτία υπογονιμότητας είναι ο σημαντικότερος. Για παράδειγμα, ζευγάρια όπου οι άντρες έχουν φυσιολογικό σπέρμα έχουν υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας συγκριτικά με ζευγάρια με πρόβλημα στο σπέρμα
- Επίσης, ο γυναικείος παράγοντας παίζει σημαντικό ρόλο. Αν η γυναίκα είναι μεγαλύτερη των 35 ετών, η πιθανότητα επιτυχίας μειώνεται σημαντικά.
- Συνεπώς η σπερματέγχυση πρέπει να θεωρείται σαν μια συνεχόμενη και επαναλαμβανόμενη θεραπεία και όχι σαν μια μεμονωμένη προσπάθεια.
- *Η πιθανότητα σύλληψης σε κάθε κύκλο σπερματέγχυσης είναι από 6-26%: ή αθροιστικά περί το 60% μετά από 5-6 προσπάθειες .*

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η IUI είναι μέθοδος σχετικά απλή, μη επεμβατική, φθηνή και εύκολο να επαναληφθεί .
- Σημαντική είναι η προσεκτική επιλογή των ζευγαριών.
- Οι μελέτες υποστηρίζουν την IUI σαν μέθοδο αποδεκτή και αποδοτική για την αντιμετώπιση της ανεξήγητης υπογονιμότητας και της υπογονιμότητας λόγω ανδρικού παράγοντα με ελαφρά και μέτρια προβλήματα σπέρματος.
- Παρά το ότι μπορεί να χρειαστούν περισσότεροι κύκλοι IUIs για να πετύχουμε κύηση , παρέχει συγκριτικά πλεονέκτημα στην σχέση κίνδυνοι / όφελος και κόστος συγκρινόμενη με άλλες τεχνικές ARTs.
- Αποτυχία σε 4-6 κύκλους σπερματεγχύσεων για την αντιμετώπιση της ανεξήγητης υπογονιμότητας και της υπογονιμότητας λόγω ανδρικού παράγοντα με ελαφρά και μέτρια προβλήματα σπέρματος ,αποτελεί ένδειξη για να επιλέξουμε την εξωσωματική γονιμοποίηση .

Ευχαριστώ για την προσοχή σας.



Αλέξανδρος Δ. Τζεφεράκος